FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1967

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean CARPENTIER

né le 3 septembre 1935 à Paris XIIe

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'ICTERE GRAVE DE LA GROSSESSE

Président : Monsieur Claude LAROCHE, Professeur

COPEDITH - 70, rue de Flandre - PARIS XIXe

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1967

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean CARPENTIER

né le 3 septembre 1935 à Paris XIIe

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'ICTERE GRAVE DE LA GROSSESSE

Président : Monsieur Claude LAROCHE, Professeur

COPEDITH - 70, rue de Flandre - PARIS XIXe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Leiong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (C.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie . . . . . MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . . SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)
Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire

de mon oncle

Jacques SOLOMON
Ancien externe des Hôpitaux de Paris
Docteur es Sciences

fusillé par les nazis
le 23 mai 1942 au Mont Valérien.

et de ma grand mère

disparue en mars 1943 dans un
convoi "Nacht und Nebel".

A ma Mère

A mon Père

Médecins

A Jacqueline, François et Michel

A Raymonde et Laurent

A tous mes Amis.

A Monsieur le Professeur Claude LAROCHE

Professeur de Pathologie Médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et qui nous a fait l'honneur de
bien vouloir en accepter la présidence.

A Monsieur le Docteur Jacques GREGOIRE

Chef de Clinique, Assistant des Hôpitaux.

Qui nous a apporté une aide précieuse
dans la réalisation de ce travail.

A Mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Docteur M. CHAMPEAU

Monsieur le Professeur M. GAULTIER

Monsieur le Docteur P. CHICHE

Monsieur le Professeur Agrégé A. CORNET

Monsieur le Docteur J.A. LIEVRE

Monsieur le Professeur Cl. LAROCHE

Monsieur le Professeur A. ROSSIER

Monsieur le Docteur G. DAUMEZON.

I N T R O D U C T I O N

L'observation d'un ictère au cours de la grossesse conduit à envisager deux grands groupes étiologiques :

- les ictères survenant au cours de la grossesse,
- les ictères particuliers à l'état de gravidité, certains d'entre eux étant dus à la grossesse elle-même.

Passons-les très rapidement en revue : (55. 63. 15. 62. 32. 17. 16)

LES ICTERES COINCIDANT AVEC LA GROSSESSE -

A - Les ictères infectieux.

- l'ictère catarrhal est le plus fréquent. Son évolution est normale et bénigne pour la mère. Cependant, survenant en début de grossesse, on le rend responsable de malformations foetales ; survenant en fin de grossesse, il est cause fréquente d'accouchement prématuré avec des hémorragies de la délivrance dues à l'hypoprothrombinémie. La transmission transplacentaire du virus est possible, mais, dans l'ensemble, le pronostic foetal est essentiellement fonction du degré de prématurité.

- l'apparition d'un ictère grave avec atrophie jaune aigue du foie est, sans conteste, favorisée par l'état de grossesse (30 % des ictères graves s'observant chez la femme enceinte). De nombreux auteurs insistent sur les formes pseudo-graves qui réalisent un tableau clinique et biologique typique de l'ictère grave et s'améliorent et guérissent rapidement après l'interruption de la grossesse (14. 33).

B - Les ictères obstructifs sont essentiellement lithiasiques et posent de délicats problèmes thérapeutiques.

C - Les ictères toxiques ou médicamenteux : (5. 56. 21. 6)

- l'ictère par intoxication chloroformique est devenu exceptionnel avec l'abandon de cette méthode anesthésique.

- les ictères de la chlorpromazine surviennent dans la deuxième ou troisième semaine du traitement et sont sans rapport avec les doses administrées. Ils sont de type obstructif avec, à l'examen histologique, un aspect de cholostase intra-hépatique.

- la méthyltestostérone provoque un ictère du même type.

- de nombreux autres médicaments sont susceptibles d'induire un ictère à titre assez exceptionnel : citons les antithyroïdiens de synthèse, les sulfamides hypoglycémiants, la phénylbutazone, le P.A.S.

D - Les ictères hémolytiques congénitaux ou acquis peuvent subir une poussée évolutive au cours de la grossesse.

LES ICTERES PARTICULIERS A L'ETAT DE GRAVIDITE -

A - Les ictères des infections aiguës post-partum et post-abortum entrent à peine dans ce cadre.

B - Les ictères accompagnant des états gravidiques pathologiques :

- les vomissements incoercibles peuvent, à une phase avancée de la maladie, s'accompagner d'un ictère.

- les vomissements gravidiques tardifs survenant vers la 33ème à 37ème semaine de la grossesse peuvent également s'accompagner d'un ictère, mais ils ne représentent pas pour tous les auteurs une entité nosologique particulière.

- les pyélonéphrites gravido-toxiques se présentent comme des septicémies à colibacilles avec hépatonéphrite.

- les toxémies gravidiques : un ictère peut accompagner les états éclamptiques graves. Sa nature reste discutée.

- les incompatibilités rhésus graves

C - L'ictère cholostatique (61. 49. 1) est spécial au troisième trimestre de la grossesse. Il s'accompagne d'un prurit intense le plus souvent et, sur les plans biologique et histologique, de signes de cholostase. Le pronostic maternel y est excellent, l'ictère disparaissant en moyenne 11 jours après l'accouchement. Le pronostic foetal est par contre relativement médiocre, fonction d'une prématurité fréquente et d'un risque non négligeable de mort in utero. Il se reproduit souvent aux grossesses successives.

La pathogénie de cet "ictère récidivant" à forme cholostatique reste obscure même si elle répond à la notion classique de cholémie gravidique. Retenons l'influence déterminante de la grossesse qui semble prouver qu'il existe bien des ictères gravidiques proprement dits.

D - Enfin l'ictère grave gravidique ou dégénérescence graisseuse du foie au cours de la grossesse décrit par Sheehan en 1940 semble bien faire partie de cette catégorie d'ictères gravidiques. Certains auteurs ne voient cependant dans cette maladie rare (50 cas décrits dans la littérature) qu'une forme gravidique particulière de l'ictère grave viral.

Il nous a été donné d'observer dans le service du Professeur Claude Laroche à l'Hôpital Cochin une femme atteinte d'un ictère que de sérieuses raisons nous poussent à ranger dans cette dernière catégorie. C'est avec une grande prudence que nous avancerons le diagnostic, notre ambition étant beaucoup plus de poser la question que de la résoudre ; d'autant plus qu'une discordance entre les arguments cliniques et biologiques d'une part, histologiques d'autre part, impose à ce diagnostic certaines restrictions que nous exposerons.

- les toxémies gravidiques : un ictère peut accompagner les états éclamptiques graves. Sa nature reste discutée.

- les incompatibilités rhésus graves

C - L'ictère cholostatique (61. 49. 1) est spécial au troisième trimestre de la grossesse. Il s'accompagne d'un prurit intense le plus souvent et, sur les plans biologique et histologique, de signes de cholostase. Le pronostic maternel y est excellent, l'ictère disparaissant en moyenne 11 jours après l'accouchement. Le pronostic foetal est par contre relativement médiocre, fonction d'une prématurité fréquente et d'un risque non négligeable de mort in utero. Il se reproduit souvent aux grossesses successives.

La pathogénie de cet "ictère récidivant" à forme cholostatique reste obscure même si elle répond à la notion classique de cholémie gravidique. Retenons l'influence déterminante de la grossesse qui semble prouver qu'il existe bien des ictères gravidiques proprement dits.

D - Enfin l'ictère grave gravidique ou dégénérescence graisseuse du foie au cours de la grossesse décrit par Sheehan en 1940 semble bien faire partie de cette catégorie d'ictères gravidiques. Certains auteurs ne voient cependant dans cette maladie rare (50 cas décrits dans la littérature) qu'une forme gravidique particulière de l'ictère grave viral.

Il nous a été donné d'observer dans le service du Professeur Claude Laroche à l'Hôpital Cochin une femme atteinte d'un ictère que de sérieuses raisons nous poussent à ranger dans cette dernière catégorie. C'est avec une grande prudence que nous avancerons le diagnostic, notre ambition étant beaucoup plus de poser la question que de la résoudre ; d'autant plus qu'une discordance entre les arguments cliniques et biologiques d'une part, histologiques d'autre part, impose à ce diagnostic certaines restrictions que nous exposerons.

- I -

OBSERVATION

(Tableau I)

A - Madame C. J ..., coiffeuse, 20 ans, sans antécédents pathologiques notables, primipare et primigeste, est dans la 32ème semaine de sa grossesse :

Alors que cette grossesse se déroulait normalement depuis son début, que la surveillance régulière n'avait révélé aucune anomalie, elle se plaint depuis 15 jours d'une fatigue anormale, de céphalées, d'arthralgies, de quelques troubles dyspeptiques et notamment de brûlures d'estomac ; enfin, la semaine qui précède le 27 juillet 1966, des brûlures à la miction ont entraîné un court traitement sulfamidé (Rufol), sans contrôle bactériologique. La température est restée normale pendant toute cette période.

Le 27 juillet, son entourage note l'apparition d'un ictère que son médecin traitant confirme. Il trouve en outre une tension artérielle à 16/10 alors qu'elle était à 12/6 une semaine auparavant et fait hospitaliser la malade le lendemain à la maternité Baudelocque dans le service du Professeur Lacomme.

Le 28 juillet, entrée naturellement en travail, elle accouche normalement, à 11 heures, d'un garçon vivant qui ne posera par la suite aucun problème.

Pour non décollement du placenta, une délivrance artificielle est pratiquée sous anesthésie générale (atropine 1/4 mg., flaxédil 30 mg., pentothal 30 cg.). L'après midi, une hémorragie importante se produit par afibrinogénie : le sang est incoagulable et 4 flacons de fibrinogène sont perfusés.

B - Ces faits inquiètants marquent l'entrée dans la phase de pleine évolution de la maladie.

Le 29 juillet, l'ictère est franc, généralisé et la malade entre progressivement mais rapidement dans un état de coma.

Le 30 juillet, on constate outre un coma calme de profondeur moyenne, un flapping trémor et un foetor hepaticus. Le foie et la rate ne sont pas palpables. L'élimination urinaire est de 1 litre. La température est normale. Les examens biologiques sont alors les suivants :

. transaminases sériques SGPT : 18 URF, SGOT : 35 URF (résultats normaux : SGPT : 5-30 URF, SGOT : 10-40 URF),

. tests hépatiques : thymol : 12 UV (normal : 2-12 UV) ;
Kunkel Zinc : 43 UV (N : 15-25 UV) ;
Kunkel phénol : 7 UV (N : 15-50 UV) ;
Hanger : +++ (N : 0)

. bilirubine directe : 143 mg/litre, bilirubine indirecte : 13 mg/litre,

. urée sanguine : 0,95 g/litre, urée urinaire : 4,8 g/24 heures,

. glycémie : 0,75 g/litre,

. Taux de prothrombine : sang incoagulable,

. Ionogramme sanguin : Chlore : 102, Sodium : 132, Potassium : 4,77 (en mEq/litre),

. Ionogramme urinaire : Chlore : 6,60, Sodium : 10,6, Potassium : 32 (en mEq/24 heures).

. L'hémogramme du 31 juillet montre :
3.020.000 hématies, avec une hémoglobine à 55 %, une valeur globulaire à 0,91, un hématocrite à 32 %.
55.800 leucocytes dont 84 % de polynucléaires neutrophiles et 16 % de lymphocytes.

Il s'agit donc d'un ictère grave avec coma dont on remarque d'emblée, en regard de l'aspect clinique dramatique, des aspects biologiques particuliers (taux normal des transaminases, tests hépatiques peu perturbés sauf Kunkel

zinc et Hanger, urée sanguine élevée, urée urinaire abaissée, hyperleucocytose très marquée).

- Sur le plan thérapeutique (11, 12, 31) elle a reçu :

outre les 4 flacons de fibrinogène, de l'ocytocine (Syntocynon : 10 UI), de l'acide ε amino-caproïque (hémocaprol : 6 g.) et deux transfusions de sang ; ce traitement est complété par une perfusion intra-veineuse de sérum glucosé additionné de chlorure de calcium, potassium et sodium, et d'hémisuccinate d'hydrocortisone (100 mg/24 heures), de terramycine (0,500 g/24 heures), et enfin d'alphacétoglutarate de l (+) ornithine (ornicétyl : 5 g/24 heures).

L'état de la malade change peu pendant 3 jours et s'aggrave même en certains points : urée sanguine à 1,25 g/l. le 1er août, anémie à 2.490.000, hématocrite à 18 %.

Le 2 août, la malade a toujours des troubles de la conscience. L'ictère est franc et généralisé. On note une bouffissure du visage et des mains, un oedème modéré des membres inférieurs. Il n'y a ni céphalée, ni prurit, ni fièvre. L'abdomen est souple, l'utérus est encore gros et un peu sensible, les lochies sont banales. Il n'y a pas d'hépato-splénomégalie, ni ascite. L'auscultation cardio-pulmonaire est normale ; la tension artérielle est à 19/9. Les urines sont peu abondantes, très foncées, contenant des sels et des pigments biliaires.

Ce jour les données du laboratoire sont les suivantes :

. urée sanguine : 1 g./litre
. bilirubine directe : 164 mg./l., indirecte : 9 mg./l.
. transaminases SGPT : 25 URF, SGOT : 40 URF.
. taux de prothrombine inférieur à 10 %.
. protides totaux : 38 gr/l., dont l'albumine constitue 50 % et les globulines α_1 7'5 %, α_2 6,5 %, β 9 %, γ 27 %.
. hémogramme : 3.460.000 hématies, 52.800 leucocytes dont 76 % de polynucléaires, 18 % de lymphocytes et 6 % d'hématies nuclées, 180.000 plaquettes.

Sur le plan thérapeutique, on remplace l'hémisuccinate d'hydrocortisone par l'administration orale de cortancyl (40 mg/J.) et on administre ...

4 flacons de PPSB par 24 heures en perfusion intra-veineuse.

Le 3 août, devant une certaine accentuation des oedèmes on réduit les apports hydriques à 750 cm3 de sérum glucosé hypertonique à 10 %. Par ailleurs on remplace l'ornicétyl par un complexe acide malique-arginine (Rocmaline 2 flacons) et on associe l'injection I.V. d'une préparation de Méthyl-3-azine (+) (2 ampoules).

C - La nuit du 3 au 4 août marque l'entrée dans une nouvelle phase que l'on peut dire de "récupération".

Dès le 4 août, la malade est nettement présente, demande à sortir et voir son enfant. Ses oedèmes semblent diminuer et sa diurèse augmente (1500 cm3).

Le 5 août, la conscience est tout à fait normale. La malade a vomi la veille et a eu quelques régurgitations la nuit passée. Sa diurèse est de 2 750 cm3. Sa tension artérielle est à 14/9.

Les données du laboratoire sont alors les suivantes :

. urée sanguine : 0,80 g/l.
. bilirubine directe : 114 mg/l., indirecte : 10 mg/l.
. cholestérol total : 0,80 g/l.
. taux de prothrombine : 30 % (8 heures après P.P.S.B.)
. protides totaux : 44,50 g/l. dont l'albumine constitue 45 % et les globulines α_1 9 %, α_2 6,5 %, β 11,5 % et γ 28 %.
. albuminurie : 2,7 g/24 heures
. lipides totaux : 2,50 g/l.
. fer sérique : 112 γ /100 ml.
. ammoniémie : 1,3 γ /ml.
. un culot urinaire pratiqué le 3 août montre : de très nombreuses hématies, quelques leucocytes, pas de germes à l'examen direct mais des cocci gram + et des staphylocoques blancs non pathogènes à la culture.

(+) Laboratoires Roques. Produit non commercialisé.

Sur le plan thérapeutique, la terramycine est remplacée par le solnicol et l'on poursuit sans modification le P.P.S.B., le cortancyl, la préparation de coenzyme et la Rocmaline.

Le 6 août, la malade se sent bien. La tension artérielle est à 13,5/8 et restera désormais normale. L'ictère semble moins intense. A l'examen surtout on sent bien le foie pour la première fois : il déborde de 3 cm. au creux épigastrique et se perçoit, à la palpation, sous le rebord costal droit ; il est douloureux, de consistance ferme. Quelques brûlures épigastriques incitent à diminuer les doses de cortancyl.

Le 9 août, l'état clinique est relativement satisfaisant. Le foie est toujours nettement palpable et a même un peu augmenté de volume. Les brûlures gastriques persistent et on diminue encore le cortancyl (à 25 mg/24 h).

Le bilan biologique confirme cette amélioration : l'urée sanguine est à 0,50 g/l., le cholestérol à 1,28 g/l., le taux de prothrombine à 70 %, il n'y a pas d'albumine dans les urines. Cependant l'anémie s'est accentuée (2 720 000 hématies), mais elle est bien supportée et la polynucléose neutrophile reste considérable (44 000) alors que la température a évolué entre 36°8 et 37°4 depuis le début de la maladie.

Le 11 août, la situation est inchangée : l'ictère continue à décroître, l'hépatomégalie persiste sans splénomégalie. Les oedèmes restent patents aux pieds, aux lombes et aux cuisses.

Après arrêt du P.P.S.B. l'étude de la coagulation donne les résultats suivants :

. plaquettes : 170 000/mm3,
. prothrombine 80 %, proconvertine-facteur stuart 72 %, accélérine > 100 %
. consommation de la prothrombine mesurée par la différence des taux plasmatique et sérique : 30 %,
. temps de Howell : 1 minute 30 (témoin 1'45),
. dosage du fibrinogène : 3,30 g.,
. fibrinolyse nulle,
. thromboélastogramme normal.

Mis à part un léger déficit de la consommation de prothrombine, l'examen de l'hémostase étant redevenu normal, une ponction biopsie du foie peut être pratiquée (soit 15 jours après le début de l'ictère).

Le résultat de l'examen histologique est le suivant :
"Le parenchyme hépatique présente une désorganisation nette avec perte de la structure radiée habituelle. Les cellules hépatiques sont généralement augmentées de volume, disposées un peu anarchiquement, ou formant parfois des groupements d'aspect acineux tout à fait inhabituels. Les cellules ont un cytoplasme souvent clarifié, finement vacuolaire, mais la stéatose semble rare et il n'y a actuellement aucun phénomène de nécrose. Par ailleurs il existe au sein de ce parenchyme une cholostase extrêmement importante, à la fois intra et extra cellulaire. Les colorations particulières (Mac Manus, Carmin de Best) montrent la présence de glycogène en assez grande quantité.

Conclusion - Les colorations histologiques habituelles permettent de voir un foie d'aspect essentiellement régénératif, avec une certaine désorganisation persistante du lobule et cholostase intra et extra cellulaire importante. Il n'existe actuellement aucune nécrose, aucune fibrose, une stéatose très minime" (Ph. GALIAN).

D - Le 11 août cependant commence une quatrième phase de la maladie de Madame C ... où, tandis que continue à s'améliorer la maladie hépatique, une septicémie à staphylocoques dorés vient compliquer l'évolution.

En effet depuis la veille la température s'élève à 38°2 puis 39° le 11 août au soir et se trouve déclanchée une septicémie à localisations multiples dont l'évolution va s'étendre sur six semaines. Là n'est pas notre propos et nous n'en développerons pas les détails encore qu'ils furent très préoccupants et que leur traitement nécessita des doses énormes d'antibiotiques. Survinrent successivement : des suppurations au niveau des dénudations veineuses aux chevilles et aux coudes, une pleurésie purulente droite et un abcès pulmonaire lobaire supérieur droit, un panaris, des placards vésiculeux au niveau du creux axillaire, une atteinte de l'articulation sacro-iliaque droite, révélée par une sciatique, dont les lésions osseuses seront objectivées par les radiographies, une métrite enfin.

Nous nous en tiendrons à l'évolution de la maladie hépatique.

Le 15 août, le foie est toujours perçu, le teint reste subictérique, les oedèmes persistent. La malade continue à se plaindre de brûlures épigastriques et on passe à 10 mg/jour de cortancyl.

Le 20 août, le foie revient à des dimensions normales (il affleure le rebord costal) et l'ictère a complètement disparu.

Les données du laboratoire confirment cette impression clinique :

. bilirubine directe : 18 mg/l., indirecte : 8 mg/l.
. tests hépatiques : thymol 12 UV, Kunkel zinc 28 UV, Kunkel phénol 14 UV, Hanger 0.
. le cholestérol reste bas : 1,25 g/l.

Cependant, en dehors de l'état septicémique actuellement au premier plan de la scène clinique, les oedèmes persistent, allant de pair avec une nouvelle diminution de la diurèse. Néanmoins l'élimination sodée est satisfaisante (60 mEq par 24 heures), et les protides totaux étant très abaissés (47 g/l. dont seulement 37 % d'albumine), on admet que les oedèmes sont liés à l'hypoprotidémie conséquence de la grande insuffisance hépatique : on arrête les diurétiques et on décide de passer deux flacons d'albumine humaine par jour.

Ce traitement donne un bon résultat et, 4 jours après, les oedèmes ont franchement diminué et la diurèse a repris (1 000 à 1 500 cm3) sans diurétique mais, après l'apparition d'un clocher thermique à 39°5 et d'une éruption érythémateuse et prurigineuse, les perfusions d'albumine sont arrêtées.

Néanmoins il n'y a plus d'oedème le 30 août et seul persiste désormais le problème infectieux. La bilirubine directe est alors à 10 mg/l., les protides totaux sont remontés à 57 g/l. et seront à 72,50 g/l. dix jours après. Les ionogrammes sanguin et urinaire sont normaux, les tests hépatiques sont normaux et le taux de cholestérol total s'élève à 1,45 g/l. (il sera à 3,30 g/l. dix jours après avec un rapport d'estérification normal), la glycémie et l'urée sanguine étaient revenues à des taux normaux dès le 25 août, quant aux transaminases elles restent normales (SGPT : 12 URF, SGOT : 20 URF le 12 septembre).

Le mois qui suit va être marqué par la continuation et la sédation progressive, sous l'influence du traitement, de la septicémie à localisations multiples.

Le 3 octobre, une nouvelle ponction biopsie du foie est pratiquée "Le parenchyme hépatique sur cette seconde biopsie présente encore quelques altérations essentiellement architecturales : cellules hépatiques volumineuses disposées de façon irrégulière et n'esquissant qu'en certains secteurs les travées hépatiques habituelles. Les modifications cytologiques sont plus discrètes : il existe certes encore un cytoplasme généralement clarifié mais sans stigmate ancien ou récent de nécrose. Les noyaux sont augmentés de volume, hyperchromatiques avec binucléation fréquente mais sans irrégularité, témoignant d'un processus de régénération important. La cholostase intra et extra hépatique est encore décelable par endroits et reste discrète. Absence de surcharge ferrique. Pas de processus cirrhogène post-hépatitique décelable.

Conclusion : Foie présentant toujours des foyers de désorganisation architecturale avec clarification cytoplasmique, mais cholostase beaucoup moins importante et signes actifs de régénération" (M. FOREST).

Le 5 octobre, un nouveau bilan biologique donne les résultats suivants :

- bilirubine directe : 5 mg/l.
- cholestérol total : 2,50 g/l., estérifié : 1,50 g/l. avec un rapport d'estérification à 0,60.
- taux de prothrombine à 100 %.
- Parmi les tests hépatiques on note l'élévation des tests de Kunkel (50 UV et 70 UV)
- les protides totaux sont à 75 g/l. et la formule électrophorétique donne les résultats suivants : albumine : 45,5 %, globulines : α_1 4,5 %, α_2 12 %, β 15,5 %, γ 22,5 %.
- les phosphatases acides et alcalines sont à des taux normaux : 0,60 UPNP (N : 0,20 à 0,65) et 3,2 UPNP (N = 0,8 à 3).

Le 24 octobre, Madame C ... quitte l'hôpital. Les seuls troubles persistants sont quelques sensations de brûlures d'estomac au début des repas et quelques douleurs résiduelles de la hanche droite survenant à la marche (séquelle de la localisation sacro-iliaque de la septicémie). On arrête ce jour tout traitement antibiotique.

Le 8 décembre, Madame C ... va très bien et reprend son travail.

Le 24 mai 1967, un bilan est pratiqué :

. tests hépatiques : Thymol 15 UV, Kunkel zinc 19 UV, Kunkel phénol 26 UV, Hanger 0,
. cholestérol total 2,85 g/l.,
. protides totaux : 59,50 g/l. dont albumine : 64 % et globulines : α_1 4 %, α_2 6,5 %, β 10 %, γ 15,5 %,
. urée sanguine : 0,35 g/l.,
. glycémie : 0,95 g/l.,
. transaminases sériques SGOT : 14 URF, SGPT : 14 URF,
. taux de prothrombine : 70 %.
. phosphatases acides : 0,60 UPNP et alcalines : 2,20 UPNP,
. numération : 4.360.000 hématies et 9.400 leucocytes dont 60 % de polynucléaires et 40 % de mononucléaires.
. les urines sont claires contenant de rares leucocytes et aucun globule rouge, cylindre ou germe.
. examen histologique de la ponction biopsie hépatique :

"L'architecture d'ensemble de ce parenchyme hépatique est parfaitement respectée. Au niveau des espaces portes les plus volumineux on peut par contre identifier une sclérose dense, hyaline, gagnant également quelques espaces portes de taille plus réduite ; cette sclérose reste cependant limitée et n'est remaniée par aucun phénomène inflammatoire. Les hépatocytes sont de structure histologique normale sans foyer de stéatose, de nécrose ou de remaniements inflammatoires. Absence de surcharge ferrique ou de rétention aux colorations électives.

Au total, foie de structure histologique subnormale hormis une discrète sclérose portale" (M. FOREST).

EN RESUME -

Une jeune femme de 20 ans, sans antécédents pathologiques, fait, à la 32ème semaine d'une grossesse qui se déroulait tout à fait normalement, un ictère grave dont les principales caractéristiques sont :

- sur le plan clinique : la précession d'une brève période de troubles digestifs, l'absence de fièvre, l'absence constante de splénomégalie, l'apparition secondaire et transitoire d'une hépatomégalie sensible ;

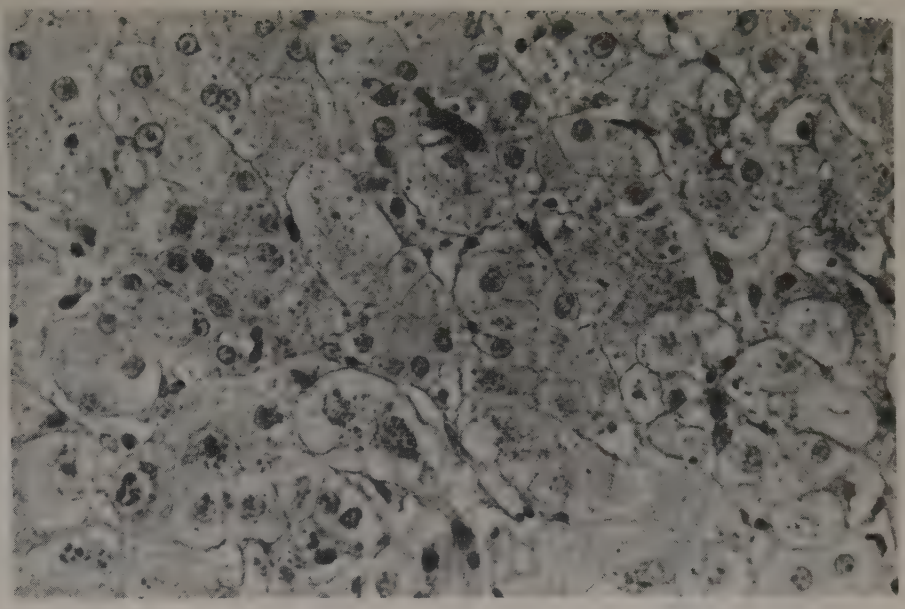
- sur le plan biologique : l'importance de la bilirubinémie, l'absence de toute élévation des transaminases SGOT et SGPT mesurées depuis le début de l'ictère, les stigmates biologiques d'une grande insuffisance cellulaire hépatique avec troubles de la crase sanguine, hypoprotidémie avec hypoalbuminémie, effondrement du cholestérol. A l'inverse, les phosphatases alcalines sont normales, les tests de floculation sont peu et transitoirement perturbés.

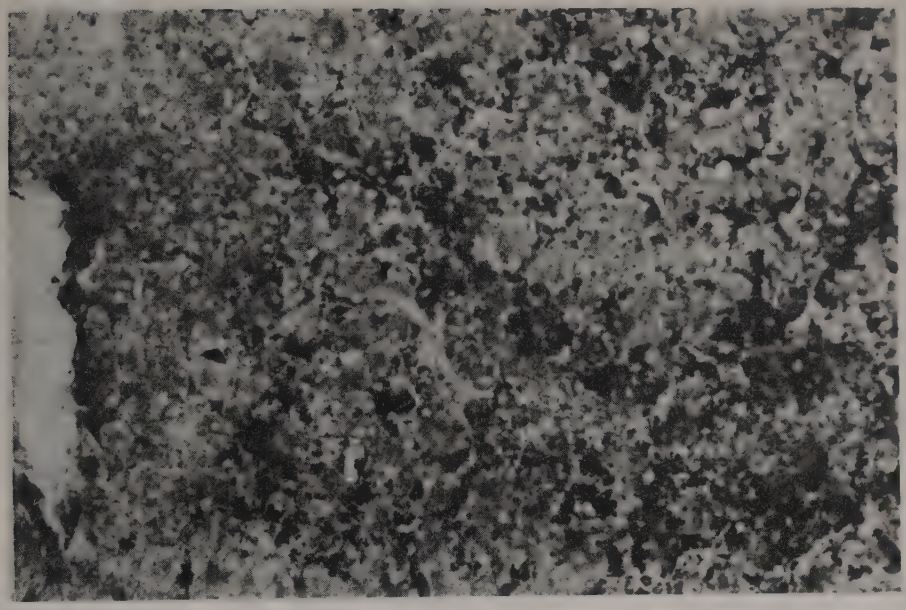
- à cet ictère est associée une insuffisance rénale qui régressera spontanément, et une hyperleucocytose à polynucléaires considérable, en l'absence de tout foyer infectieux.

- l'évolution de cet ictère grave est favorable en 25 jours, sans aucune séquelle clinique, biologique ou histologique (hormis une discrète sclérose portale) avec 10 mois de recul.

1ère BIOPSIE :

- Désorganisation lobulaire
- Cholostase intra et extra hépatique
- Absence de nécrose





1ère BIOPSIE :

- Etude des lipides (noir soudan B - diacetine)

2ème BIOPSIE :

- Désorganisation architecturale persistante avec clarification cytoplasmique

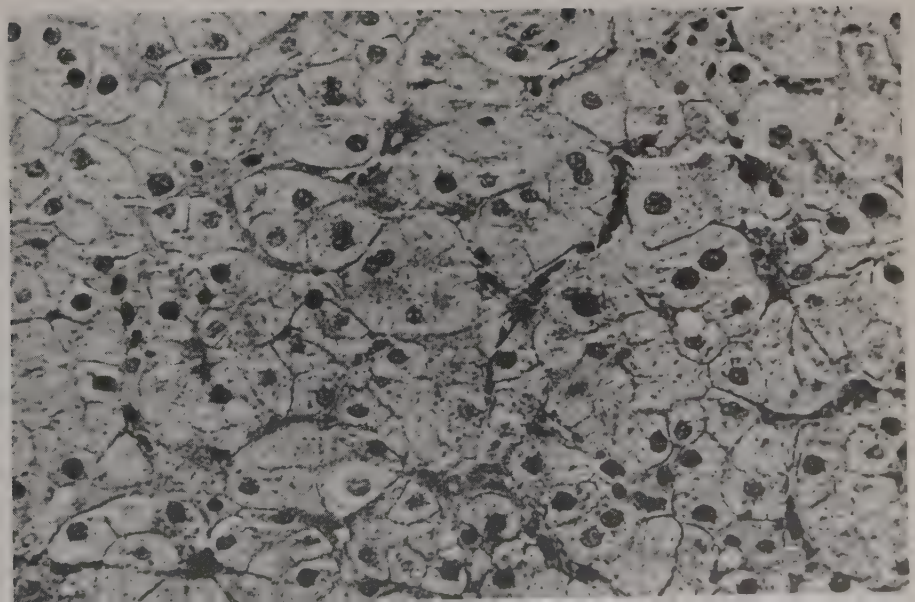


TABLEAU I -

	Dates	JUILLET 1966					AOUT													15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	SEPTEMBRE				OCTOBRE					MAI 1967	
		27	28	29	30	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14																		10	11	12	13	4	5	6	7		24
CLINIQUE	ICTERE																																												
	COMA																																												
	HEPATOMEGALIE																																												
	SYNDROME INFECTIEUX																																												
FOIE	Bilirubine directe				143		131,5	164			114				94						18												10					5				5				
	(en mg/l) indirecte				13		14,5	9			10				9						8												5												
	Transaminases SGPT				18		30	25							22		58				26			10					7									12						14	
	(en URF) SGOT				35		44	40							41		55				38			33					15									20						14	
	Phosphatases alcalines																							3,4																		3,20				2,20	
	(UPNP) acides																																										0,60				0,60	
	Tests hépatiques - Thymol				12		6										10							12										4					9				9				15
	Kunkel Zinc				43		38										18							28										43					32				50				19
	Kunkel phénol				7		5										14							14										21					64				79				26
	Hanger				+++		+++										0							0										0					0				0				0
	Taux de prothrombine				<10%		16%	<10%			30% (8 h. après PPSB)				70%		85%				50 %								61 %									52 %				100 %				70 %	
	Protides totaux							38			44,5													47										57					72,5				75				S9,50
	(en g/l) albumine							50 %			45 %													37 %										49 %					45,5 %				45,5%				64 %
	globulines α1							7,5%			9 %													9,5%										7,5%					5,5 %				4,5%				4 %
	α2							6,5%			6,5%													18 %										11 %					12,5 %				12 %				6,5%
	β							9 %			11,5%													11 %										12 %					13,5 %				15,5%				10 %
	γ							27 %			28 %													24,5%										20,5%					23 %				22,5%				15,5%
	Lipides totaux (en g/l)										2,50						4,80							3																							
	Cholestérol total						0,70				0,80				1,25		1,15							1,25										1,45					3,30				2,50				2,85
	(en g/l) estérifié																																						1,85				1,50				
	E/T																																						0,56				0,60				
	Glycémie (g/l)				0,75	1,90 sous glucose	1,05	1,05			0,80				1,25		1,45												1									0,85								0,95
	Fer sérique (en γ /100ml										112																																			
	Ammoniémie (γ /100ml										1,3													0,75																							
SANG	Hématocrite					32 %	18 %																																							
	NFS hématies				3.020.000		2.490.000	3.460.000							2.720.000						3.400.000								3.670.000				3.200.000					3.280.000				3.940.000				4.360.000
	hémoglobine					55%	50 %								55 %																							60 %								
	Valeur globulaire					0,91									1																							0,94								
	Leucocytes					55.800	45.000	52.800							44.000						15.000								16.200				19.000					12.700				5.600				9.400
	Neutrophiles					84 %	84 %	70 %							84 %						84 %								72 %				68 %					48 %								54 %
	Basophiles					0 %	0 %	2 %							1 %																																6 %
	Eosinophiles					0 %	1 %	0 %							0 %																																-
	Lymphocytes					16%	14 %	14 %							6 %														28 %				23 %					40 %								35 %
	Monocytes					0 %	1 %	4 %							0 %																																5 %
REINS	Urée sanguine (g/l)				0,95	1,20	1,25	1			0,80				0,50		0,45												0,35									0,30								0,35
	Ionogramme sang Cl				102		98,5	95,5			97				95,5														103				100												
	(en mEq) Na				132		129	126			125				126														135				133												
	K				4,77		4,55	5,65			4,10				2,97														2,82				4,52												
	Ionogramme urinaire Cl				6,60		13,2								14									3,5										11,5												
	(en mEq/ 24h.) Na				10,6		6,9								3,50									60										49												
	K				32		42								5,50									3,75										1,5												
	Urée urinaire (g/24 h)				4,8		20	9,9							19									7,50																							
	Albuminurie (g/24 h)										2,7				0																																
TRAITEMENT	PERFUSION	glucose + sels + ornicetyl																																											
	SANG																																												
	CORTICOIDE																																												
	ANTIBIOTIQUES	Terramycine IV													Solnicol														Pénicilline - Pénistapil Pyostacine																	Rifocine - Tifomycine
	PPSB																																											
	ROCMALINE + METHYL-3-AZINE																																											
	ALBUMINE ET DIURETIQUES																	Diurilix												Teriam														Albumine		

- II -

DISCUSSION DIAGNOSTIQUE

La discussion diagnostique de notre observation s'est rapidement limitée à trois problèmes.

A - En effet, un certain nombre de diagnostics a été immédiatement écarté à la vue des premiers résultats :

1°- L'ictère hémolytique : bilirubine indirecte et fer sérique sont à des taux normaux.

2°- L'ictère par incompatibilité ABO ou Rhésus : malade Rh +, taux normal de la bilirubine indirecte.

3°- L'ictère obstructif par lithiase : absence de tout antécédent lithiasique, l'aspect clinique et surtout biologique (chute des taux sanguins du cholestérol et des protides totaux, perturbation modérée mais précoce des tests de floculation ....).

4°- Les ictères des infections aiguës post-partum ou post-abortum : L'ictère a débuté sans fièvre, avant l'accouchement, il n'y avait pas d'infection gynécologique.

5°- L'ictère des vomissements incoercibles ou des vomissements gravidiques tardifs : il n'y en a pas eu.

B - Un certain nombre d'autres étiologies ne résiste pas à l'étude des circonstances de survenue et de l'évolution.

1°- L'ictère d'origine toxique :

- La malade n'a reçu que du Rufol.
- l'ictère est apparu avant l'anesthésie pour révision utérine,
- sa profession ne l'exposait pas à une intoxication.

2°- L'ictère de la toxémie gravidique :

On est frappé par le fait qu'il existe, au moment de l'ictère, des traces d'albuminurie, une azotémie élevée, une hypertension artérielle, des oedèmes.

Pourtant ce diagnostic ne peut être retenu, car :

a - L'ictère dans la toxémie gravidique est un signe de gravité qui n'est jamais au premier plan du tableau clinique (il faut citer comme exceptionnel le cas rapporté par M. Bankowski (3) d'une malade dont le seul symptôme prééclamptique fut un ictère d'abord considéré comme d'origine infectieuse et traité comme tel pendant 7 jours avant que n'apparaissent l'élévation tensionnelle et plusieurs crises éclamptiques). Dans notre cas, le coma hépatique et les résultats des examens biologiques très perturbés, alors même que n'apparaît aucun syndrome convulsif, ne sont pas en faveur d'un tel diagnostic.

b - surtout :

- à aucun moment de la grossesse il n'y a eu de signe d'alarme ;
- une semaine avant le début de la maladie n'existait aucun stigmate de néphropathie gravidique (pas d'albuminurie, tension artérielle à 12/7, poids normal) ;
- l'histologie du foie toxémique montre, ce qui n'est pas notre cas, la juxtaposition de lésions hémorragiques et de lésions dégénératives des cellules hépatiques allant de la dégénérescence graisseuse à la nécrose (15).
- enfin, l'ictère de la toxémie est surtout lié à l'hémolyse, (50) ce qui ne correspond pas aux données de notre observation.

3°- L'ictère cholostatique récidivant de la grossesse est à envisager du fait de sa date de survenue dans le 3ème trimestre de la grossesse comme dans notre cas et parce que Ingerslev et Nixon (33, 46) en ont décrit des formes secondairement aggravées.

C'est un ictère apyrétique rarement intense, presque toujours précédé d'une phase de prurit plus ou moins longue. Il apparaît au cours du troisième trimestre de la grossesse et récidive quelquefois lors des grosses suivantes. C'est un ictère de type cholostatique avec, sur le plan biologique, des transaminases rarement élevées, des tests de floculation non perturbés, une hyperlipémie et une hypercholestérolémie, une augmentation des phosphatases alcalines, alors que le taux de prothrombine et celui des protéines sont normaux.

La ponction biopsie hépatique confirme le caractère cholostatique de l'ictère.

L'évolution est en règle bénigne, l'ictère régressant après la délivrance et les formes aggravées sont extrêmement rares.

Malgré cette possibilité d'une aggravation secondaire, beaucoup d'arguments vont à l'encontre de ce diagnostic chez notre malade :

- l'absence de prurit,
- l'allure grave d'emblée de cet ictère avec chute du cholestérol et des lipides, et signes de grande insuffisance hépatique,
- l'absence de stigmate biologique de cholostase (bien qu'une importante cholostase ait été révélée secondairement par l'examen histologique).

4°- La pyélo-néphrite gravido-toxique décrite par Fruhinsholtz et Lepage (38) doit être ensuite discutée. Ces auteurs indiquent que l'attention y est quelquefois d'abord attirée vers le foie ("formes à localisation hépatique secondaire où le trouble fonctionnel hépatique et, par conséquent, toxique surajouté, finit par occuper presque toute la scène" Lepage).

Les formes dites gravido-toxiques des pyélonéphrites se caractérisent par un syndrome, complet ou non, fait de signes urinaires, de signes d'atteinte de la fonction rénale, de signes d'atteinte hépatique, d'une altération extrêmement marquée de l'état général, de troubles nerveux ou psychiques enfin. "L'interruption spontanée ou provoquée de la gestation permet, écrit Lepage, de dissocier le syndrome toxique (ictère grave, rétention uréique, vomissements) qui disparait rapidement, tandis que l'infection colibacillaire banale persiste longtemps" et il parle même d'une véritable "résurrection" qui suit la délivrance.

Lepage rapporte une observation de Fruhinsholtz avec ictère grave, asthénie et mort. Mais elle survient au sein de tout un tableau de colibacillose urinaire avec hyperthermie, douleurs lombaires, et pyurie. La mort survient au cours d'un état de choc suivant l'expulsion du foetus. L'urée est alors à 6,70 g/l. C'est le seul cas d'ictère grave sur 28 cas rapportés.

Nous retiendrons surtout que dans l'ensemble l'ictère se place nettement dans le cadre d'un tableau d'infection urinaire sévère.

L'importance et la précocité de l'atteinte rénale nous a amené à discuter un tel diagnostic. Cependant la connaissance des antécédents de la maladie et l'observation de quelques jours d'évolution ne permettent pas de le retenir. Certes nous avons la notion dans l'immédiat, d'un petit épisode de cystite mais il est bien rapidement jugulé par le Rufol ; en dehors de cela le passé urinaire de la malade est indemne. Le 5 août quelques cocci gram + sont découverts à la culture d'un culot urinaire systématique mais il s'agit de staphylocoques blancs non pathogènes, les leucocytes sont intacts et peu nombreux, comme par ailleurs il n'y a pas de fièvre nous sommes bien loin du tableau de grande infection qui caractérise les observations publiées dans la thèse de Lepage.

Outre le fait qu'il n'existe pas d'argument pour une septicémie d'origine urinaire notons enfin que, contrairement à ce qui s'observe au cours des pyélonéphrites, c'est après l'accouchement de notre malade que son affection a pris son caractère le plus dramatique.

C - <u>En définitive, trois diagnostics sont restés en suspens</u>.

1°- <u>L'ictère grave sur foie antérieurement lésé</u> : témoignent en sa faveur la sévérité d'emblée de l'atteinte hépatique, la diminution importante et surtout très précoce des protides (avec hypoalbuminémie) et du cholestérol. Mais on note :

- l'absence de tout antécédent hépatique,
- l'absence certaine de toute intoxication éthylique et vraisemblablement de toute atteinte toxique hépatique (professionnelle notamment).
- les examens histologiques, à trois reprises, n'ont montré aucune lésion hépatique ancienne.

2°- L'ictère grave par hépatie virale est le principal diagnostic :

- pour une raison de fréquence,

- parce que l'on connait la gravité plus grande de l'hépatite virale en fin de grossesse,

- parce que, enfin, les troubles qui ont précédé l'apparition de l'ictère sont ceux de la phase pré-ictérique de l'hépatite virale.

Cependant, de nombreux arguments vont à l'encontre de ce diagnostic.

a - Les arguments cliniques, bien qu'aucun d'entre eux n'aient une valeur absolue :

- le terrain sur lequel est survenu notre ictère n'est pas le terrain prédisposant à l'ictère grave que soulignent la plupart des auteurs (26) : pas de notion d'épidémie, malade primigeste et primipare, aucun facteur malnutritif évident ;

- nous n'avons aucune notion de contage, ou d'injections parentérales ou de transfusion ;

- il n'y a pas eu d'épisode fébrile avant l'ictère ;

- il n'y a pas d'hépato-splénomégalie.

b - Les arguments biologiques sont par contre d'une valeur extrême :

- les tests de floculation sont peu et très transitoirement perturbés ;

- le taux des transaminases est resté normal.

Certes, on a évoqué la possibilité d'ictères viraux sans augmentation des transaminases, ou du moins la possibilité d'apparition tardive de cet ictère alors que les transaminases ont déjà beaucoup diminué. Havens (30) fait état de travaux sur des volontaires montrant que les transaminases sont élevées avant le début clinique de la maladie, et que leur taux décroît dès le 2ème ou 3ème jour de l'ictère. Le dosage des transaminases reste cependant un test diagnostique des plus précis, et, dans notre cas, de très nombreux dosages normaux pratiqués dès le début de l'ictère sont de grande valeur pour écarter le diagnostic d'ictère grave viral.

c - Les arguments histologiques :

L'histologie de l'ictère viral répond aux critères suivants :

- une nécrose cellulaire diffuse à tout le foie, frappant un nombre plus ou moins grand de cellules, prédominant dans les régions centro-lobulaires ;

- la présence de cellules inflammatoires (polynucléaires et macrophages) ;

- des images de thrombi biliaires obturant des canalicules dilatés ;

- un certain degré de stéatose hépatique peut s'y associer.

Dans notre cas, l'absence de toute nécrose, en accord avec le taux normal des transaminases, ainsi que l'absence de tout signe inflammatoire, sont des arguments très importants contre le diagnostic d'ictère grave viral.

3°- Aussi, sur tous ces arguments cliniques et biologiques que sont venus confirmer les éléments histologiques, reste le diagnostic d'ictère par stéatose aigue du foie au cours de la grossesse. Cette affection est très rare. Cliniquement peu différente de l'ictère grave viral particulier au 3ème trimestre de la grossesse, elle s'en distingue :

- sur le plan biologique, par la négativité des tests de floculation, l'élévation modérée du taux des transaminases et l'existence d'un syndrome rénal inhabituel.

- sur le plan histologique, essentiellement par l'absence de nécrose cellulaire et l'existence d'une stéatose faite de très nombreuses et fines vacuoles graisseusses gonflant les hépatocytes. Des lésions histologiques du même type touchent les tubules rénaux. Une atteinte pancréatique y est également associée.

Etant donné le caractère peu fréquent de cette maladie nous allons en reprendre la description plus détaillée avant d'examiner le diagnostic du cas que nous rapportons.

- III -

LA STEATOSE AIGUE DU FOIE - DIAGNOSTIC

A - HISTORIQUE ET DEFINITION DE LA MALADIE -

En 1940 Sheehan (54), pour la première fois, distingue la "vraie atrophie jaune aiguë du foie" de "l'atrophie jaune aiguë obstétricale" faisant de cette dernière une entité bien définie. Il indique que l'aspect de la maladie est semblable sur le plan clinique, mais que l'anatomo-pathologie montre des différences essentielles. Sur 400 examens post-motem, 6 cas constituent la base de sa description. Son travail ne comporte pas une description détaillée de chaque cas, mais seulement une définition et des conclusions générales.

La maladie commence entre la 36ème et la 40ème semaine de la grossesse par un malaise général, de la fatigue, un manque d'appétit, des vomissements, une douleur épigastrique, suivis peu de jours après d'un ictère. Celui-ci évolue rapidement. La malade se plaint souvent de céphalées, les vomissements prennent une couleur marc de café. Entre le 7ème et le 12ème jour se produit l'accouchement d'un foetus mort-né. La malade plonge dans le coma et meurt 3 jours après la délivrance. Somme toute, c'est le tableau clinique d'un ictère grave. Sheehan rapporte qu'une de ses malades a fait 5 convulsions éclamptiques aussitôt après l'accouchement et qu'il a été découvert chez elle une albuminurie importante sans oedèmes ; chez une autre malade ont été notés une légère augmentation de la tension artérielle avec albuminurie et des oedèmes ; dans les autres cas, ni hypertension ni oedèmes ne sont découverts ; deux malades, enfin, étaient très anémiques.

Faisant peu de cas de l'allure clinique, Sheehan établit son diagnostic sur des constatations d'autopsie et des coupes d'organe.

Le foie est jaune et assez petit (1 040 à 1 300 grammes), sa configuration lobulaire est conservée. A l'examen microscopique tous les cas se caractérisent par une lésion identique :

"Une importante transformation graisseuse affectant le lobule entier, exceptée une étroite bande de cellules normales autour des espaces Portes. Les cellules atteintes sont gonflées par une fine écume de petites vacuoles graisseuses disséminées à travers le cytoplasme, de telle sorte qu'elles ressemblent aux cellules de la corticosurrénale. Le noyau est normal sans aucun changement nécrobiotique".

Sheehan constate que cette lésion ne ressemble en aucune façon à la lésion hépatique de la vraie atrophie jaune aigue du foie, il tient pour essentielle "l'absence totale de nécrose dans ces cas obstétricaux". Stander et Cadden (59), avaient décrit dès 1934 un cas analogue, et suggéré que la dégénérescence graisseuse précédait la nécrose. Sheehan ne retient pas cet argument : on sait en effet que la nécrose produite par des toxiques (accident de l'anesthésie chloroformique par exemple) est nette histologiquement en moins de 2 ou 3 jours, or, les femmes atteintes de dégénérescence graisseuse ont survécu 10 à 14 jours après le début des troubles cliniques et rien ne permet de penser que la nécrose se serait développée si la survie avait été plus longue.

Après avoir souligné le caractère constant et spécifique de la lésion histologique, Sheehan avance deux idées :

- il semble probable que la "dégénérescence graisseuse" soit le premier facteur qui entraîne l'insuffisance hépatique, elle peut être le résultat d'un type particulier de perturbation métabolique ;

- les changements pathologiques de la cellule hépatique ont un caractère réversible : si une malade avait survécu, son foie aurait pu revenir à la normale en l'espace de quelques jours. Dans ce cas d'ailleurs, ajoute-t-il, le diagnostic ne pourrait être établi avec certitude devant les nombreuses autres causes d'ictère.

Depuis le premier travail de Sheehan une cinquantaine de cas ont été rapportés, et, au fur et à mesure, s'est mieux dessinée une entité pathologique qui n'en reste pas moins contestée par certains auteurs. Le début se situe entre

la 30ème et la 40ème semaine de la grossesse. La maladie apparaît sans qu'un passé hépatique ne la laisse prévoir et se développe très rapidement. Son pronostic est généralement désastreux : Sur les 56 cas que nous reprenons dans le tableau II, la mère ne survit que 9 fois et l'enfant 9 fois également (sans qu'il y ait de parallélisme pronostique puisque c'est seulement dans 4 cas qu'ils survivent tous les deux). On peut cependant se demander à juste titre si certains cas d'évolution favorable n'ont pas été classés dans d'autres catégories d'ictères, faute de renseignements suffisants notamment biopsiques.

En dehors des éléments cliniques déjà notés par Sheehan, il faut indiquer l'absence habituelle de fièvre et une tachycardie inexpliquée. La tension artérielle est quelquefois élevée. Le foie est palpable dans peu de cas.

Le laboratoire apporte les notions suivantes :

- une anémie souvent, mais surtout une leucocytose élevée (20 000 ; 32 000 même),
- un taux peu élevé des transaminases (élevé mais sans commune mesure avec celui de l'hépatite virale),
- une urée sanguine généralement augmentée (de 0,70 à 1,20 gramme/litre),
- une albuminurie notable,
- une hypoglycémie,
- des tests de floculation non perturbés,
- enfin au terme de la maladie, les perturbations électrolytiques de l'acidose métabolique.

Un fait important doit être tiré de l'analyse de l'ensemble des cas rapportés : bien que centrée sur le foie, la maladie n'est pas limitée à ce seul organe. Déjà Sheehan découvre des signes de digestion ante-mortem du bas-oesophage dans 2 de ses cas et une telle observation est faite également par Nardone (45), Dyson (25), Kahil (36), Douvres (22) et Worms (69). Mais surtout sont mises en évidence des lésions de pancréatite aigüe et de dégénérescence graisseuse des cellules de l'épithélium du tubule rénal, notamment dans les observations rapportées par Ober et LeCompte (47), Bruno et Ober (10), et Kunelis (37).

Nous reprenons (tableau II) le récapitulatif de la littérature établi par F. L. Iber (32) et nous incluons dans ce même tableau dix cas décrits plus récemment.

EN RESUME - L'étude d'une cinquantaine d'observations, compte tenu de variations individuelles sur lesquelles nous ne saurions trop insister car elles nous incitent à une grande prudence, permet de définir une maladie bien individualisée. D'allure dramatique, survenant en fin de grossesse, elle prend le masque clinique de l'ictère grave, mais se différencie de lui par un syndrome rénal et pancréatique inhabituel, par certaines données du laboratoire et surtout par l'examen microscopique des coupes d'organes qui montre une stéatose hépatique particulière sans nécrose.

Worms et Collaborateurs (69) proposent d'appeler cette maladie "stéatose spongiocytaire aiguë du foie" cette terminologie leur paraissant correspondre mieux qu'une autre à la biologie et l'aspect histologique des lésions.

B - LE DIAGNOSTIC DE STEATOSE AIGUE DU FOIE paraît en bien des points s'adapter parfaitement à notre cas. Cet ictère, survenant au cours de la 32ème semaine de la grossesse chez une jeune primipare jusque là en parfaite santé, évoluant sans fièvre, a pris rapidement le masque d'une grande insuffisance hépatique avec coma se différenciant peu cliniquement de l'ictère catarrhal aggravé ; sur le plan biologique il faut noter, outre un certain nombre de signes communs aux ictères graves (hypoprothrombinémie, hypoglycémie, hypoprotidémie, hypocholestérolémie) des signes inhabituels : l'importance de l'hyperbilirubinémie et de l'hyperleucocytose, des tests de floculation peu perturbés, des transaminases sériques normales, enfin des signes d'une atteinte rénale sévère (augmentation de l'urée sanguine, baisse de l'urée urinaire, albuminurie), auxquels correspondent d'ailleurs certains troubles cliniques (HTA, oligurie) ; enfin la ponction biopsie montre l'absence de tout signe de nécrose et la présence de cellules hépatiques gonflées, claires et finement vacuolisées. L'évolution vers la guérison, alors que 90 % des cas évoluent vers la mort, a déjà été observée et répond à l'idée de Sheehan concernant la réversibilité des lésions.

Il persiste cependant des points douteux :

a - L'examen histologique n'a pas montré de stéatose en quantité importante. Il faut souligner que la première ponction biopsie n'a pas pu être pratiquée avant le 11 août étant donné les risques hémorragiques ; à cette date nous étions déjà éloigné de l'acmé de la maladie que l'on peut situer vers le 1er et 2 août et l'ensemble des signes cliniques et biologiques indiquait une franche récupération. Or si nous prenons comme référence le cas évoluant également vers la guérison, rapporté par Whitacre et Fang (67) qui pratiquèrent deux biopsies, le deuxième et le septième jour de la maladie, nous constatons que l'accumulation graisseuse avait diminué de moitié en ce court laps de temps. Il est donc licite de penser, l'allure générale de la maladie étant moins dramatique qui plus est, que notre malade déjà engagée dans la phase de récupération a eu une évolution analogue et que l'absence d'une importante stéatose au 15ème jour de la maladie ne peut être un élément déterminant contre le diagnostic. On peut également retenir à l'appui de cet argument ce que dit Fauvert (29) à propos de la stéatose alcoolique qui, comme nous le verrons plus tard, se rapproche en certains points par sa pathogénie du syndrome de Sheehan : "Les ponctions biopsies itératives montrent la régression de la surcharge graisseuse qui peut être très rapide et se faire en quelques jours, ce qui prouve la nécessité de pratiquer les examens biologiques et anatomiques très précocément si l'on veut éviter de méconnaître une telle lésion".

b - L'étude histochimique ou microchimique des graisses.
Peu de résultats ont été publiés sur ce chapitre. Nous avons fait pratiquer deux études au 15ème et au 90ème jours de l'affection :

- Prélèvement du 11.8.1966 - Examen histochimique :

" I - Techniques :

Fragment reçu dans un mélange réfrigérant à - 70° (acétone + carboglace)

Coupes au cryostat deux jours plus tard (dans l'intervalle, conservation à - 40°)

Fixation des coupes destinées aux recherches de lipides dans le Formol-

calcium de Baker.

Coloration : Voir résultats.

II - Résultats :

1) Etude des lipides -

Les gouttelettes lipidiques décelées par l'oil red O et le noir Soudan B-diacétine présentent les réactions suivantes :

Test de Baker : +
Phtalocyanine cuivrique : + } Phospholipides
Thionine de Feyrter : + (rose)

Sulfate de Bleu de Nil : en majorité coloration rose (graisses neutres)
+ : coloration bleue (graisses acidiques)

Acide performique-Schiff : + (graisses insaturées)

Réaction de Fischler : 0 (acides gras libres)

Réaction de Schultz : 0 (cholestérol et esters)

En conclusions : Présence de lipides à l'état liquide, comprenant des graisses neutres et des phospholipides. Caractère insaturé de certains de ces lipides. Ni cholestérol, ni cholestérides, ni acides gras libres.

2) Etudes histoenzymatiques -

Sur coupes au cryostat non fixées :

Cytochrome-oxydase : 0

Succino-deshydrogénase : ++ (surtout zônes périportales et médio-lobulaires)

DPH - diaphorase : +

Mono amine oxydase : + faible

ATP ase : + (au niveau des parois sinusoïdes)

Glucose 6-phosphate deshydrogénase, α glycérophosphate deshydrogénase,

Leucine amino-peptidase : 0

III - Conclusions :

L'étude des lipides est difficile à interpréter en l'absence d'éléments comparatifs avec d'autres stéatoses.

L'étude histoenzymatique montre dans l'ensemble des activités enzymatiques, mitochondriales essentiellement, normales, avec cependant une absence curieuse de cytochrome-oxydase, normalement positive. Peut-être y a t-il eu perte d'activité avant la confection des coupes ?"

(P. GANTER).

- Prélèvement du 30.10.1966 - Examen microchimique

étude micro-chimique sur couche mince des lipides :

"Augmentation du taux des graisses neutres ++,

Céphalines augmentées +,

Syringomyélines normales, ainsi que lécithines et lysolécithines,

Diminution des acides gras +

Au total pratiquement pas de perturbation qualitative lipidique dans le prélèvement étudié".

(J. NAVARRO).

Ces 2 examens faits par des techniques différentes font ressortir essentiellement l'augmentation du taux des graisses neutres et la diminution du taux des acides gras libres. Ce résultat diffère donc des dosages antérieurement pratiquées, qui outre l'augmentation du taux des lipides totaux, faisaient ressortir l'élévation de la fraction acides gras totaux.

Ce sont ceux notamment de :

- Ober et Lecompte (47) qui trouvent dans un cas, selon la technique de Jensen (35) 13,04 % de lipides totaux, 10,8 % d'acides gras totaux, 0,23 % de phospholipides, 0,19 % de cholestérol total, 0,14 % de cholestérol libre et 0,05 % de cholestérol estérifié.

- Lewis, Takeda et Warren (39) ont observé également dans un cas 17,5 % de lipides totaux, 10,85 % d'acides gras totaux, 6,20 % de phospholipides, 0,90 % de cholestérol total et 0,37 % de cholestérol estérifié.

- Kahil (36), également sur un cas, constate une augmentation du taux des lipides totaux à 19,8 % et un rapport $\frac{\text{phospholipides}}{\text{graisses neutres}}$ égal à 1/12.

- Kunelis (37), enfin, a pratiqué des dosages chez 5 femmes atteintes de stéatose hépatique au cours de la grossesse, après administration de tétracyclines. Il s'agit là d'une circonstance particulière sur laquelle nous reviendrons, mais nous pouvons retenir ces dosages dans la mesure où histologiquement rien ne permet de distinguer cette stéatose hépatique de celle qu'il a observé chez 4 femmes enceintes n'ayant pas reçu de Tétracyclines. Ses résultats sont les suivants : Lipides totaux : 15,2 à 32,0 % ; Phospholipides : 1,4 à 1,8 % ; acides gras libres : 3,4 à 14,6 % ; Cholestérol : 0,41 à 1,4 %.

Nos résultats se rapprochent par contre des constatations de Moore (44) à partir d'études histochimiques sur prélèvement congelé : il note que les vacuoles graisseuses donnent les réactions des graisses neutres et il observe l'absence de cholestérol aussi bien dans les cellules hépatiques atteintes par la stéatose que dans les cellules épargnées.

c - Quelle est la signification de la discrète sclérose portale constatée 9 mois après la guérison clinique et biologique ?

Sheehan avait déjà insisté sur l'entière réversibilité des lésions de stéatose et d'autres auteurs l'ont également signalé. La régression de cette stéatose se fait en principe sans aucune séquelle ; mais on peut se référer à l'évolution des stéatoses d'origine alcoolique où l'on peut observer (Fauvert 29)) soit une restitution ad integrum, soit un certain degré de fibrose périportale ou de clarification cellulaire.

Si les données de la ponction biopsie ne sont donc pas exactement comparables à celles rapportées lors des observations antérieures, il existe cependant des éléments très importants pour le diagnostic : les cellules hépatiques sont généralement augmentées de volume au cytoplasme clarifié et finement vacuolaire ; l'existence d'une cholostase intra et extra hépatique a déjà été notée dans d'autres observations, elle s'explique par la participation obstructive de ce foie peu augmenté de volume par rapport à ses cellules gonflées par la fine vacuolisation graisseuse ; enfin et surtout, il n'a été découvert AUCUN PHENOMENE

DE NECROSE, et cette dernière notion est considérée par Sheehan comme le caractère le plus significatif.

Ainsi, au-delà de quelques points de discussion, clinique, biologie et histologie paraissent affirmer le diagnostic de stéatose aiguë du foie.

TABLEAU II - RECAPITULATIF DES CAS DE STEATOSE AIGUE DU FOIE DE LA GROSSESSE

	Age	Gravidité	Début des symptômes (en semaines)	Accouchement	Survie après accouchement	Durée de la maladie (en jours)	Mortalité	
							Mère	Enfant
1 Stander et Cadden 1934 (59)	21	III	39	Spontané	3 jours	7	Décédée	Vivant
2 Cullinan 1936 Cas A (18)	37	-	39	Pas d'accouchement	-	7	Décédée	
3 Cullinan 1936 Cas B (18)	30	-	39	Spontané	Quelques heures	8	Décédée	Mort-né
4-9 Sheehan 1940 6 cas (54)	-	-	36 à 40	Spontané	3 jours	10 à 15	Décédée	Mort-né
10 Whitacre et Fang 1942 (67)	30	II	37	Césarienne	-	28	Vivante	Vivant
11 Nixon et collaborateurs 1947 (46)	35	I	36	Spontané	6 jours	17	Décédée	Vivant
12 Dill 1950 (20)	30	I	38	Pas d'accouchement	-	11	Décédée	
13 Barry et O'Dwyer 1955 (4)	21	I	-	Spontané	3 jours	6	Décédée	Mort néonatale
14 Ober et Le Compte 1955 I (47)	24	II	34	Spontané	4 jours	18	Décédée	Vivant
15 Ober et Le Compte - II (47)	26	I	38	Forceps	Quelques heures	5	Décédée	Mort-né
16 Ober et Le Compte - III (47)	16	I	37	Spontané	Quelques heures	3	Décédée	Mort-né
17 Moore 1956 I (44)	36	III	29	Spontané	1 jour	13	Décédée	Mort-né
18 Moore - II (44)	34	VII	30	Césarienne	-	21	Vivante	Vivant
19 Moore - III (44)	28	II	38	Spontané	-	15	Vivante	Mort-né
20 Moore - IV (44)	22	II	36	Spontané	7 jours	21	Décédée	Mort-né
21 Mason 1958 (41)	18	I	40	Spontané	11 heures	14	Décédée	Mort-né
22 Dyson 1959 (25)	42	I	40	Pas d'accouchement	-	14	Décédée	
23 Lynch et collaborateurs 1959 (40)	36	VI	24	Spontané	36 heures	4	Décédée	Mort-né
24Nardone, Stroup et Gill 1960 (45)	42	I	39	Déclenché	-	7	Décédée	
25-30 Sheehan 1961 6 cas (55)	-	-	33 à 37	Spontané	12 à 60 heures	7 à 21	Décédée	
31-32 Sheehan - 2 cas (55)	-	-	33 à 37	Césarienne	12 à 60 heures	-	Décédée	Vivant
33 Sheehan - (55)	-	-	-	-	Survivante	-	Vivante	
34 Bruno et Ober 1962 (10)	33	IV	36	Spontané	3 jours	5	Décédée	Mort-né
35-39 Peters, Edmonson et Kunelis 1962 5 cas (48)	-	-	-	-	-	-	Décédée	-
40-41 Peters, Edmondson et Kunelis - 2 cas (48)	-	-	-	-	-	-	Vivante	
42 Lewis, Takeda et Warren 1963 (39)	20	I	29	Spontané	5 jours	7	Décédée	Mort néonatale
43 Recant et Lacy 1963 (51)	22	III	38	Spontané	2 jours	4	Décédée	Mort-né
44 Siegler et Keyser 1963 (57)	-	-	-	-	Survivante	-	Vivante	
45 Kahil et collaborateurs 1964 (36)	22	V	37	Spontané	18 heures	18	Décédée	Mort-né
46 Kahil et collaborateurs - (36)	29	IX	39	Spontané	2 jours	9	Décédée	Mort-né
47 Moore CV 1963 (43)	22	III	34	Spontané	3 jours	30	Décédée	Mort-né
48 Woolf 1964 (68)	38	II	36	Déclenché	Survivante	25	Vivante	Vivant
49 Duma 1965 (24)	35	XII	29 (mais nausées depuis 3 mois)	Spontané	Survivante	40	Vivante	Mort-né
50 Douvres 1965 (22)	19	I	35	Spontané	Survivante	30	Vivante	Vivant
51 Kunelis CT 1965 XIII (37)	22		39		Quelques heures	7	Décédée	Mort-né
52 Kunelis CT 1965 XIV (37)	35	IX	40	Spontané	3 jours	6	Décédée	Vivant
53 Kunelis CT 1965 XV (37)	36		34		0	14	Décédée	Mort-né
54 Kunelis CT 1965 XVI (37)	19		38		5 jours	0	Décédée	Mort-né
55 Worms 1966 I (69)	19	I	38	Spontané	1 jour	5	Décédée	Mort-né
56 Worms 1966 II (69)	24	I	30	Spontané	1 jour	30	Décédée	Mort-né

- IV -

C O M M E N T A I R E S

Signification de la stéatose du syndrome de Sheehan ; hypothèses pathogéniques

1 - L'une des premières hypothèses a été de considérer simplement cette accumulation graisseuse comme une étape dans le processus de nécrose. Nous avons déjà donné l'opinion négative de Sheehan qui se basait sur la chronologie des lésions au cours de l'intoxication chloroformique. Cependant cette opinion n'est pas partagée par Whitacre et Fang (67) qui pensent qu'il ne s'agit que d'une question de degré : "une certaine dose d'hormone, de toxine, de poison, une infection ou une combinaison de ces facteurs peut être insuffisante pour déterminer une nécrose et être suffisante pour provoquer des lésions qui peuvent être fatales". Pourtant, il faut noter que des ponctions biopsies pratiquées au cours d'hépatites aiguës curables, d'aspect clinique combien moins dramatique, ont montré des signes de nécrose précoces et parfois importants. Aussi peut-on penser que la stéatose hépatique massive est bien le critère histologique propre au syndrome de Sheehan et non un simple stade évolutif.

2 - Peut-on écarter formellement l'origine virale de la maladie ?

Certes, on peut éliminer l'ictère viral tel qu'on l'observe habituellement mais, en l'absence d'un critère spécifique des infections virales, certains auteurs (42, in 43) ne voient dans le syndrome de Sheehan qu'une forme gravidique particulière de l'ictère grave viral. Il est vrai que l'organisme peut répondre de manière très diverse à une même agression. Les facteurs qui font la gravité

particulière de l'ictère viral au 7ème mois de la grossesse sont cités par de nombreux auteurs (15, 26). Leur méconnaissance expliquait, comme le rappelle Cattan, qu'en 1937, l'American Committee of Maternal Welfare Classification rangeait la maladie de Rokitansky au nombre des affections obstétricales. A cette époque, l'origine virale des ictères n'était en effet que soupçonnée. Dans le même ordre d'idée, on peut donc se demander si une agression virale ne serait pas capable de provoquer une stéatose aiguë sous l'influence de facteurs encore méconnus.

La diffusion des lésions que l'on connait bien maintenant, et notamment l'atteinte rénale, est-elle un argument contre cette étiologie virale ? Il n'en est rien car Caroli (13) a souligné récemment que l'hépatite virale intéresse de façon quasi-constante d'autres appareils et particulièrement le rein au cours de sa période d'état.

En définitive, ce sont essentiellement les arguments biologiques et histologiques montrant l'absence de nécrose cellulaire hépatique qui amènent à réfuter l'étiologie virale de cette affection.

3 - Il est frappant de constater que tous les cas de syndrome de Sheehan affirmés de façon indiscutable avec confirmation histologique ont été observés au cours du troisième trimestre de la grossesse. Cette date de survenue, à une époque de profonds bouleversements nutritionnels et endocriniens, l'atteinte de plusieurs organes (le foie, le pancréas, le rein) orientent sur l'hypothèse d'une maladie nutritionnelle ou toxique.

Ober et LeCompte (47), devant la coexistence d'une stéatose hépatique et d'une pancréatite hémorragique chez une de leurs malades, ont rapproché leur observation des faits constatés au cours de l'intoxication expérimentale par l'éthionine, où ce corps entre en compétition avec la méthionine chimiquement analogue. Les travaux expérimentaux sur le rôle toxique de l'éthionine et l'action antagoniste de la méthionine sont nombreux et leurs résultats concordants. Ceux de Farber et Popper (27) ont montré que l'adjonction de méthionine prévenait les lésions du foie et du pancréas provoquées par l'éthionine, alors que l'adjonction de cystéine ou de glucose ne prévenait que les lésions hépatiques.

Stekol et Weiss (60) ont constaté que l'apport de méthionine ou de choline (mais non de cystéine ou d'homocystéine) prévenait l'inhibition par l'éthionine de la croissance d'un lot de souris. L'effet toxique de l'éthionine est renforcé par une restriction préliminaire du régime protéique (Wachstein et Meisel (64)). Dans des expériences analogues, on a noté également une vacuolisation graisseuse de l'épithélium du tube contourné rénal (Farber, Simpson et Tarver (28)) et Wachstein et Meisel (65) ont montré la réversibilité des lésions rénales.

Enfin, Simpson, Farber et Tarver (58) ont démontré que l'éthionine affectait la synthèse protéique en inhibant dans le foie l'incorporation de la méthionine et de la glycine aux molécules protéiques et Bollag et Gallico (8) ont constaté pour leur part des altérations de l'activité enzymatique avant l'apparition de lésions histologiques.

Le rôle même du sexe apparaît dans l'intéressante expérimentation de Jensen, Chaikoff et Tarver (35) sur des lots de rats soumis au jeûne et recevant de l'éthionine. Chez les rates on constate une augmentation des lipides du foie portant sur le taux des acides gras, alors que cholestérol et phospholipides ne sont pas modifiés. Chez les rats on n'observe pas d'augmentation des lipides malgré un protocole expérimental identique.

Tous ces travaux montrent le rôle possible d'une substance toxique et l'intervention de facteurs nutritionnels.

Dans l'hypothèse d'une étiologique nutritionnelle le syndrome de Sheehan est fréquemment rapproché du kwashiorkor qui ressemble lui-même à l'intoxication expérimentale par l'éthionine. Cette affection fréquente chez le nourrisson d'Afrique Tropicale survient au moment du sevrage, elle comporte une hépatomégalie graisseuse et évolue souvent vers la mort. Brock et Autret (51) considèrent qu'une déficience en méthionine peut être l'un des principaux facteurs de l'affection. On doit noter cependant que la lésion hépatique du Kwashiorkor ressemble plus à celle que l'on observe au cours d'autres stéatoses d'origine nutritionnelle : la vacuole graisseuse est habituellement unique, refoulant le noyau, et elle est composée essentiellement de graisses neutres. Il y a en outre fréquemment des foyers de destruction cellulaire.

4 - L'étude qualitative et quantitative des lipides du foie dans la stéatose aiguë du foie de la grossesse comme dans les stéatoses d'autres origines, plaide également en faveur de cette origine nutritionnelle. On peut comparer ces résultats à ceux obtenus dans les stéatoses expérimentales, ainsi qu'aux dosages pratiqués chez l'homme normal ou au cours d'autres affections hépatiques. Ce sont ces résultats que nous résumons dans le tableau III.

Il ressort de ce tableau une grande analogie entre les stéatoses hépatiques de la grossesse, après ou sans administration de tétracycline, et les stéatoses hépatiques d'origine nutritionnelle ou toxique.

Il reste cependant un point de discordance sur le taux des acides gras. Il est pour certains auteurs nettement augmenté et la présence même de ces acides gras pourrait être responsable de la nature finement vacuolaire de la stéatose (Ober et LeCompte (47)). A l'inverse c'est une prédominance de graisses neutres qu'observent Moore (44) et Dyson (25) et c'est une constatation analogue, avec une diminution du taux des acides gras, que nous avons faite chez notre malade.

5 - Dans l'hypothèse d'une origine nutritionnelle, toxique ou endocrinienne, liée à l'état de grossesse, comment a-t-on envisagé le mécanisme de la constitution de cette stéatose ?

Le foie reçoit ses lipides sous la forme d'acides gras libres ou de triglycérides mobilisées à partir du tissu adipeux périphérique (34). Si pour une raison encore inconnue, métabolique, endocrinienne ou toxique, la cellule hépatique ne peut plus les incorporer dans les voies métaboliques normales (telle la synthèse des lipoprotéines), ni les métaboliser ou les libérer sous forme de nouveaux acides gras pour leur utilisation périphérique, on conçoit que leur accumulation dans la cellule puisse devenir macroscopiquement visible, leur présence même en excès venant encore troubler un fonctionnement cellulaire déjà insuffisant.

Il reste cependant à déterminer le facteur qui peut être responsable de ce trouble cellulaire hépatique au cours de la grossesse. De nombreux travaux ont été faits sur l'histologie et la biologie hépatique de la grossesse normale.

Ingerslev (33), Nixon (46), Antia (2) ont montré que les aspects histologiques y étaient rigoureusement normaux et de fait, si l'on trouve des perturbations de certains tests biologiques hépatiques, rien ne prouve formellement un dysfonctionnement du foie au cours de la grossesse normale. Mais la grossesse implique de profondes modifications physiques, biologiques et endocriniennes de l'organisme tout entier qui peuvent être responsables d'un état de réceptivité particulière du foie dans cette période. Ainsi a-t-on pu expliquer la fréquence de l'ictère grave d'origine virale à la fin de la grossesse. Ainsi également s'est posé le problème des stéatoses hépatiques survenant après administration de tétracyclines aux femmes enceintes.

En 1963, Schultz et ses Collaborateurs (53), puis Whalley, Adams et Combes (66) publient un important travail concernant une série de 11 femmes enceintes ayant développé une maladie tout à fait semblable au syndrome de Sheehan, notamment sur le plan histologique : on retrouvait dans toutes ces observations l'injection intra-veineuse de très fortes doses de tétracycline. Les seules différences notables concernant la date d'apparition (à n'importe quel moment de la grossesse) et, dans une certaine mesure, l'aspect histologique de la lésion (les cellules des espaces péri-portaux ne sont pas épargnées par l'envahissement graisseux). Notons à ce propos que certains des derniers cas rapportés de dégénérescence graisseuse entrent peut-être dans ce cadre, comme le signale F. L. Iber (en particulier le cas de Lewis, Takeda et Warren (39)). 35 cas environ sont actuellement rapportés dans la littérature (23, 37, 52, 19) touchant en majorité la femme enceinte, traitée en fin de grossesse pour pyélonéphrite, mais aussi dans le post-partum.

Certains auteurs tendent à confondre en une même entité la stéatose aiguë de la fin de la grossesse et la stéatose aiguë par intoxication à la tétracycline (Worms (69), Kunelis (37)). Kunelis avance l'idée selon laquelle la tétracycline ne ferait que déclencher une maladie qui serait déjà en germe chez certaines femmes gestantes : elle peut se déclarer sans tétracycline mais chez certaines femmes elle ne serait pas déclenchée sans cela.

Ces observations amènent à reconsidérer le rôle d'un toxique, exogène ou endogène, dans l'étiologie de la stéatose aiguë du foie de la grossesse.

EN CONCLUSION -

La pathogénie de ce syndrome reste inconnue. La grossesse en est la condition déterminante. Son origine virale est, pour la plupart des auteurs, écartée. Il semble entrer dans sa constitution un élément métabolique et peut être un élément toxique propre à la grossesse.

CONCLUSIONS

Nous rapportons l'observation d'un ictère grave chez une femme de 20 ans, primipare, à la 32ème semaine de sa grossesse.

L'aspect clinique, des circonstances de survenue, des arguments biologiques puis histologiques, permettent de limiter la discussion étiologique à trois diagnostics. Ces trois diagnostics sont :

- La survenue d'un ictère grave sur un foie antérieurement lésé, ce que rien ne permet de retenir ni cliniquement, ni histologiquement ;
- L'ictère viral pseudo-grave, contre lequel milite le taux normal des transaminases, et l'absence de tout signe de nécrose ou d'inflammation à la ponction biopsie hépatique ;
- Enfin la stéatose aiguë du foie de la grossesse dont la description clinique récente, à partir d'une cinquantaine d'observations dans la littérature, semble correspondre à notre cas.

Des études histologiques et histochimiques ont été faites à plusieurs reprises au cours de l'évolution. La première biopsie hépatique, faite au 15ème jour de l'évolution alors que les troubles de la crase sanguine et les fonctions hépatiques étaient en voie d'amélioration, n'a pas montré l'aspect histologique caractéristique de stéatose microvésiculaire spongiocytaire de la maladie de Sheehan. Cette absence de critère histologique appelle deux hypothèses :

- La guérison du cas que nous avons observé, exceptionnelle dans l'ensemble des observations de la littérature, s'explique peut-être par une sévérité moindre des lésions hépatiques ;

- Le retard de la première étude histologique a permis une réparation des lésions des hépatocytes et notamment la disparition de la stéatose. Cette possibilité d'une réparation rapide avait déjà été signalée par Sheehan et constatée par d'autres auteurs.

Aussi malgré l'absence de critère histologique formel, compte tenu des circonstances de survenue, de l'aspect clinique et biologique, nous proposons de placer notre observation dans le cadre des stéatoses spongiocytaires de la grossesse.

A propos de cette observation est rappelé le tableau clinique, biologique et histologique du syndrome de Sheehan, son évolution et son pronostic. L'étiologie de ce syndrome reste inconnue. Il est très certainement lié à l'état de grossesse et se distingue par là de la stéatose hépatique par intoxication aux tétracyclines, bien que l'aspect clinique et histologique en soit très peu différent. Les principales hypothèses pathogéniques en sont rappelées.

Vu, le Président de Thèse
Professeur Cl. LAROCHE

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

REFERENCES

1 - ADLERCREUTZ H. - SVANBORG A. - ANBERG A. -
Reccurent jaundice in pregnancy.
Amer. J. Med. 42. 3 : 335/347, 1967.

2 - ANTIA F.P. - BHARADWAJ M.D. - WATSA M.C. - MASTER J. -
Liver in normal pregnancy, pre-eclampsia, and eclampsia.
The Lancet - 7050 (2) : 776/778, 1958.

3 - BANKOWSKI M. - MILCZAREK W. - PLATEK S. -
L'ictère en tant que signe unique de toxémie tardive de la grossesse.
Polski Tygod. Lek. - 19. 42 : 1618/1619, 1964.

4 - BARRY A.P. - O'DWYER E. -
Hepatitis in pregnancy.
Irish. J. Med. Sc. 1 : 419/424, 1955.

5 - BENHAMOU J.P. - BERTHELOT P. - FAUVERT R. -
Lésions hépatiques d'origine médicamenteuse.
Revue du Prat. XII, 6 : 583/590, 1962.

6 - BENHAMOU J.P. - BADER J.P. - CAROLI J. - FAUVERT R. - PEQUIGNOT H. -
Quels sont parmi les médicaments actuels ceux qui peuvent provoquer une hépatite ?
Presse Méd. - 73. 47 : 2675/2677, 1965.

7 - BILLING B.M. - HASLEM R.M. - HEIN D.E. - CONLON H.S. - HAMILTON D.L. - MINDRUM G.M. - SCHIFF L. -
Serum and liver lipids in patients with and without liver disease.
J. Lab. Clin. Med. - 45 : 363/370, 1955.

8 - BOLLAG W. - GALLICO E. -
The effect of dl-ethionine on the content of some enzymes in pancreas and liver.
Biochem. Biophys. Act. - 9 : 193/198, 1952.

9 - BROCK J.F. - AUTRET M. -
Kwashiorkor in Africa.
FAO Nutritional Studies. N° 8, Rome, 1952.

10 - BRUNO M.S. - OBER W.B. -
Jaundice at the end of pregnancy.
New York J. Med. - 62 : 3792/3800, 1962.

11 - CACHIN M. -
Les maladies du foie et des voies biliaires en 1965 -
Traitement de l'encéphalopathie Porto-cave et du coma hépatique.
Rev. du Prat. XVI (6) : 696, 1966.

12 - CACHIN M. -
Les comas chez les hépatiques.
Rev. du Prat. XVI (28) : 3721/3733, 1966.

13 - CAROLI J. - HECHT Y. -
Progrès en hépatologie.
Revue du Prat. XVI N° Spécial 31 bis, 42/51, 1966.

14 - CAROLI J. - PUYO G. - RAMPON M. -
Remarques sur les hépatites ictérigènes de la grossesse.
Semaine des Hôp. de Paris 30, n° 27 : 1692/1701, 1954.

15 - CATTAN R & A -
Ictère et grossesse.
Rev. Int. Hépato. - IX, 4 : 399/416, 1959.

16 - CHEVREL B & J.P. -
Les ictères propres à la grossesse.
Concours méd. - 89, 6 : 1041/1051, 1967.

Grossesse et ictères intercurrents.
Concours méd. - 89, 8 : 1437/1444, 1967.

17 - CHEYNIER J.M. -
Ictère et grossesse.
Rev. du Prat. XV -(27) : 3559/3566, 1965.

18 - CULLINAN E.R. -
Idiopathic jaundice (often recurrent) associated with subacute nécrosis of the liver.
St Barth. Hosp. Rep. 69 : 55/142, 1936.

19 - CLINICO PATHOLOGIC CONFERENCE -
A seventeen year old girl with fatty liver of pregnancy following tetracycline therapy.
Amer. J. Med. 43 : 274/283, 1967.

20 - DILL L.V. -
Acute yellow atrophy of the liver associated with pregnancy : a review of the litterature and six cases.
Obst. Gynec. Surv. - 5 : 139/158, 1950.

21 - DORF G. -
Hépatites ictérigènes toxiques médicamenteuses.
Concours Méd. - 87.39 : 5361/5363, 1965.

22 - DOUVRES P.A. - ROSENTHAL W.S. - METZGER P. - TCHERTKOFF V. -
Acute fatty liver of pregnancy with hepatic coma and Mallory Weiss syndrome : report of a case.
Amer. J. Dig. Dis. - 10 : 306/314, 1965.

23 - DOWLING H.F. - LEPPER M.H. -
Hepatic reactions to tetracycline.
J.A.M.A. - 188 : 307/309, 1964.

24 - DUMA R.J. -
Acute fatty liver in pregnancy.
Ann. Int. Med. - 63 : 851/858, 1965.

25 - DYSON B.C. -
Fatty metamorphosis of the liver in pregnancy.
Report of a fatal case without jaundice.
Bull. Ayer. Clin. Lab. Penn. Hosp. - 4 : 17/30, 1959.

26 - EZES H. - BOURDON R. -
Les hépatites ictérigènes graves d'allures virale au cours de la gestation.
Gyn. Obst. - 55.3 : 288/311, 1956.

27 - FARBER E. - POPPER H. -
Production of acute pancreatitis with ethionine and its prevention with methionine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. - 74 : 838/840, 1950.

28 - FARBER E. - SIMPSON M.V. - TARVER H. -
Studies on ethionine : Interference with lipid metabolism.
J. Biol. Chem. 182 : 91/99, 1950.

29 - FAUVERT R. - BOIVIN P. - LAMELIN J.P. -
Le syndrome clinique et biologique de la stéatose alcoolique.
Revue du Prat. XVI.(6) : 719/724, 1966.

30 - HAVENS W.P. -
Viral hepatitis : clinical patterns and diagnosis.
Amer. J. Med. 32 : 665/678, 1962.

31 - HECHT Y. -
Les traitements nouveaux des ictères graves par hépatite.
Concours Méd. 89 (3) : 389/396, 1967.

32 - IBER F.L. -
Jaundice in pregnancy, a review
Amer. J. Obst. Gynec. - 91 : 721/753, 1965.

33 - INGERSLEV M. - TEILUM G. -
Jaundice in pregnancy.
Act. Obst. Gynec. Scand. 25 : 339/376, 1946.

34 - ISSELBACHER K.J. - GREENBERGER N.J. -
Metabolic effects of alcohol on the liver.
New Engl. J. Med. - 270 (7) : 351/356, 1964.
- 270 (8) : 402/410, 1964.

35 - JENSEN D. - CHAIKOFF I. - TARVER H. -
The ethionine induced fatty liver : dosage, prevention and structural specificity.
J. Biol. Chem. - 192 : 395/403, 1951.

36 - KAHIL M.E. - FRED H.L. - BROWN H. - DAVIS J.S. -
Acute fatty liver of pregnancy : report of two cases.
Arch. Int. Med. - 113 : 63/69, 1964.

37 - KUNELIS C.T. - PETERS J.L. & EDMONSON H.A. -
Fatty liver of pregnancy and its relationship to tetracycline therapy.
Amer. J. Med. - 38 : 359/378, 1965.

38 - LEPAGE F. -
Contribution à l'étude de la pyélonéphrite dite "gravido-toxique".
Thèse Paris 1934, n° 525.

39 - LEWIS P.L. - TAKEDA M. - WARREN W. -
Obstetric acute yellow atrophy : report of a case.
Obst. Gyn. - 22 : 121/128, 1963.

40 - LYNCH M.J. - KYLE P.R. - RAPHAEL S.S. - BRUCE-LOCKHART P. -
Unusual ovarian changes (hyperthecosis) in pregnancy.
Amer J. Obst. Gynec. 77 : 335/347, 1959.

41 - MASON D.G. - Acute fatty metamorphosis of the liver associated with pregnancy.
Northwest Med. - 57 : 456/462, 1958.

42 - MERGER R. - LEVY J. - MELCHIOR J. -
Précis d'obstétrique - 2ème Edit. 1964.

43 - MOORE C.V. -
Clinicopathologic conference fulminating liver disease in a pregnant womam at term.
Amer. J. Med. 35 : 231/240, 1963.

44 - MOORE M.C. -
Acute fatty liver of pregnancy.
J. Obst. Gynec. Brit. Emp. - 63 : 189/199. 1956.

45 - NARDONE A.A. - STROUP P.E. - GILL R.J. -
Acute fatty metamorphosis of the liver in pregnancy : report of a case complicating toxemia in pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. - 80 : 258/262, 1960.

46 - NIXON W.C.W. - EGELI E.S. - LAQUEUR W. - YAHYA D. -
Icterus in pregnancy.
J. Obst. Gynec. Brit. Emp. - 54.5 : 642/652, 1947.

47 - OBER W.B. - LE COMPTE P.M. -
Acute fatty metamorphosis of the liver associated with pregnancy : a distinctive lesion.
Am. J. Med. - 19 : 743/758, 1955.

48 - PETERS R.L. - EDMONSON H.A. - KUNELIS C.T. -
Acute fatty metamorphosis of the liver in pregnancy.
J.A.M.A. - 180 : 767, 1962.

49 - PLASSE G. et Coll. -
Ictère gravidique récidivant.
Marseille Med. - 101 : 909/913, 1964.

50 - PRITCHARD J.A. - WEISMAN R. - RATNOFF O.D. - VOSBURGH G.J. -
Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy.
New Engl. J. Med. 250 : 89/98, 1964.

51 - RECANT L. - LACY P. -
Clinicopathological conference : fulminating liver disease in a pregnant woman at term.
Amer. J. Med. - 35 : 231/240, 1963.

52 - SCHIFFER M.A. -
Fatty liver associated with administration of tetracycline in pregnant and non pregnant woman.
Amer. J. Obst. Gynec. - 96 : 326/332, 1966.

53 - SCHULTZ J.C. - ADAMSON J.S. - WORKMAN W.W. - NORMAN T.D. -
Fatal liver disease after intraveinous administration of tetracycline in high dosage.
New England J. Med. - 269 : 999/1004, 1963.

54 - SHEEHAN H.L. -
The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning.
J. Obst. Gynec. Brit. Emp. - 47 : 49/62, 1940.

55 - SHEEHAN H.L. -
Jaundice in pregnancy.
Amer. J. Obst. Gynec. - 81 : 427/440, 1961.

56 - SHERLOCK S. -
Jaundice due to drugs.
Proc. Royal. Soc. Med. - 57.10 : 881/886, 1964.

57 - SIEGLER A.M. - KEYSER M. -
Acute hepatitis in pregnancy : a report of ten cases and review of the litterature.
Amer. J. Obst. Gynec. - 86 : 1068/1073, 1963.

58 - SIMPSON M.V. - FARBER E. - TARVER H. -
Studies on ethionine :
Inhibition of protein synthesis in intact animals.
J. Biol. Chem. - 182 : 81/89, 1950.

59 - STANDER H.J. - CADDEN J.F. -
Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 28 : 61/69, 1934.

60 - STEKOL J.A. - WEISS K.W. -
Inhibition of growth of C 3 H mice by ethionine and its alleviation by methionine or choline.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 77 : 213/214, 1951.

61 - SVANBORG A. - OHLSSON S. -
Recurrent jaundice of pregnancy.
Amer. J. Med. - 27 : 40/49, 1959.

62 - SYNODINOS E. -
Ictère et grossesse.
Rev. Franç. Gynec. Obst. - 58, 4 : 313/344, 1963.

63 - THORLING L. -
Jaundice in pregnancy : clinical study.
Act. Med. Scand. - 151 (suppl. 302) : 1/123, 1955.

64 - WACHSTEIN M. - MEISEL E. -
Protein depletion enhances pancreatic damage caused by ethionine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 77 : 569/572, 1951.

65 - WACHSTEIN M. - MEISEL E. -
Nephrotic action of dl ethionine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.- 77 : 648/651, 1951.

66 - WHALLEY P.J. - ADAMS R.M. - COMBES B. -
Tetracycline toxicity in pregnancy. Liver and pancreatic disfunction.
J.A.M.A. - 189 : 357/362, 1964.

67 - WHITACRE F.E. - FANG L.Y. -
Fatty degeneration of the liver in pregnancy. Report of a case with recovery : chemical and histologic studies.
J.A.M.A. - 118 : 1358/1364, 1942.

68 - WOOLF A.J. - JOHNSTON A.W. - STOKES J.F. - ROBERTON N.R.C. -
Acute liver failure in pregnancy.
Case report with survival of mother and child.
J. Obst. Gynec. Brit. Comm. - 71 : 914/918, 1964.

69 - WORMS R. - MARTIN E. - BERNADES P. - LENOEL Y. -
Une forme anatomo-clinique particulière de l'ictère grave de la grossesse : la stéatose spongiocytaire aigue du foie.
Soc. Med. des Hôp. de Paris 117 (11) : 999/1021, 1966.

IMPRIMERIE
OFFSET
607-84-82
Copédith
70, rue de Flandre
PARIS 19e